Ueber die Synthese der 3-Aminoäthylharnsäure und des 3-Aminomethylcaffeins

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

genehmigt von der Philosophischen Fakultät

der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Hanns Erneux

aus Düsseldorf.

Tag der mündlichen Prüfung: 15. XI. 1934.

Tag der Promotion: 8. II. 1935.

Spezialdruckerei für Dissertationen Dr. Hermann Eschenhagen, KG., Ohlau i. Schl.

111

Referenten:

Professor Dr. W. Schlenk,
Professor Dr. M. Bodenstein.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEM LIEBEN VATER!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550815_0077

Einleitung.

Unter den vielen bekannten Purinderivaten sind Harnsäure, Guanin, Hypoxanthin, Adenin, Xanthin und die Methylderivate des letzteren zweifellos die wichtigsten. Die Harnsäure kommt in der Natur weit verbreitet vor, sie findet sich bei Vögeln und Reptilien als stickstoffhaltiges Endprodukt ihres Eiweißstoffwechsels. Pathologisch kommt sie im menschlichen Organismus in Form von lokalen Ablagerungen in den Gelenken oder als Nieren- und Blasensteine vor. Methylderivate des Xanthins sind besonders im Pflanzenreich aufgefunden worden, z. B. das 1,3-Dimethylxanthin (Theophyllin), das 3,7-Dimethylxanthin (Theobromin) und das 1,3,7-Trimethylxanthin (Caffein).

Der tierische Organismus enthält in den Sekreten beträchtliche Mengen 1-Methylxanthin. Heteroxanthin, 7-Methylxanthin, und Paraxanthin, 1,7-Dimethylxanthin, finden sich als Zwischenprodukte beim Eiweißabbau ebenfalls im tierischen Körper.

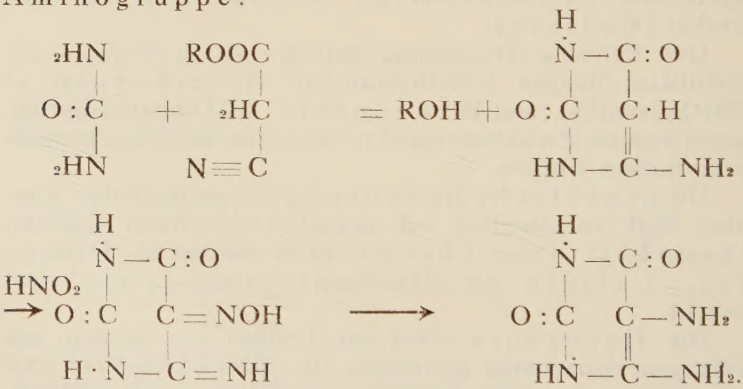
Die praktische Bedeutung der methylierten Xanthine liegt vornehmlich auf medizinischem Gebiete. Theophyllin und Theobromin werden als Diuretica, Caffein als Herzanregungsmittel gebraucht.

Die Harnsäure wird im Großen am besten aus Schlangenexkrementen gewonnen, die Methylxanthine entsprechend dem oben Gesagten aus Pflanzen. Als Bestandteile der uns allen bekannten Genußmittel läßt sich Theobromin und Caffein aus Teeblättern oder aus Kaffeebohnen leicht gewinnen. Bei der Herstellung von coffeinfreiem Kaffee wird Caffein extrahiert und hinterbleibt so als Nebenprodukt.

Alle diese Stoffe sind aber auch auf dem Wege der Synthese dargestellt worden und zwar gibt es im wesentlichen zwei Wege, die hier beschritten wurden:

Bei der von E. Fischer gefundenen Synthese[1]) geht man von der leicht zugänglichen Barbitursäure sich ableitenden Violursäure aus. Diese läßt sich durch Reduktion in das sog. Uramil überführen, und dieses geht wie fast alle Aminoverbindungen bei der Einwirkung von Cyansäure in einen Harnstoff über. Dieser letztere, die Pseudoharnsäure, liefert dann unter Austritt von Wasser die Harnsäure. Die Umwandlung der Harnsäure in Xanthin erfolgt dann über das Trichlorpurin.

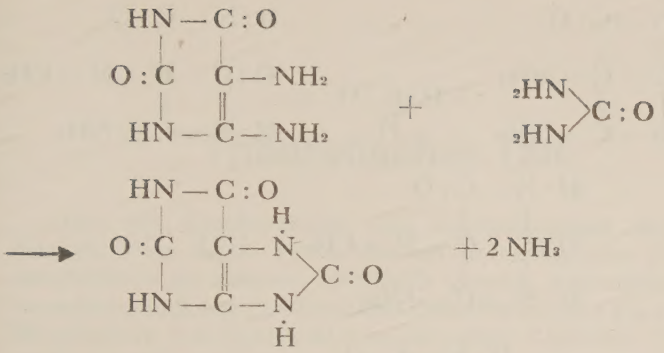
Einen anderen Weg schlägt die von W. Traube entdeckte Xanthinsynthese ein[2]). Hier geht man von der Cyanessigsäure bezw. deren Äthylester aus und kondensiert letzteren bei Gegenwart von Natriumäthylat in alkoholischer Lösung mit Harnstoff und erhält das 2,6-Dioxy-4-aminopyrimidin. Dann ersetzt man das in Stellung 5 befindliche leicht bewegliche Wasserstoffatom durch die Nitrosogruppe mit Hilfe von salpetriger Säure und reduziert diese mit Ammoniumsulfid zur Aminogruppe:



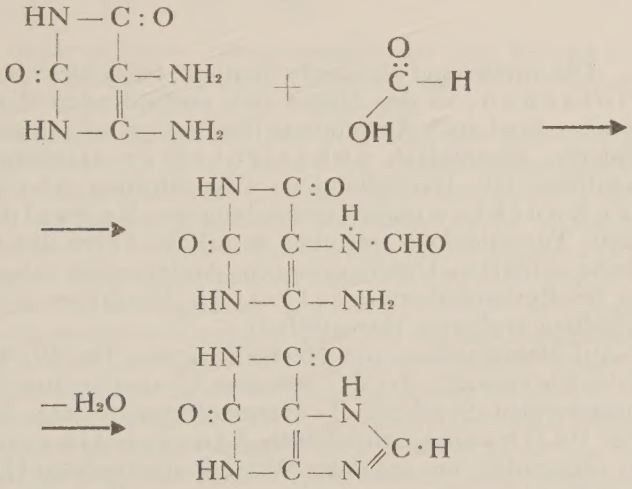
Das so synthetisch erhaltene 2,6-Dioxy-4,5-diaminopyrimidin läßt sich nun einesteils durch Zusammenschmelzen mit Harnstoff in Harnsäure verwandeln[3]):

---

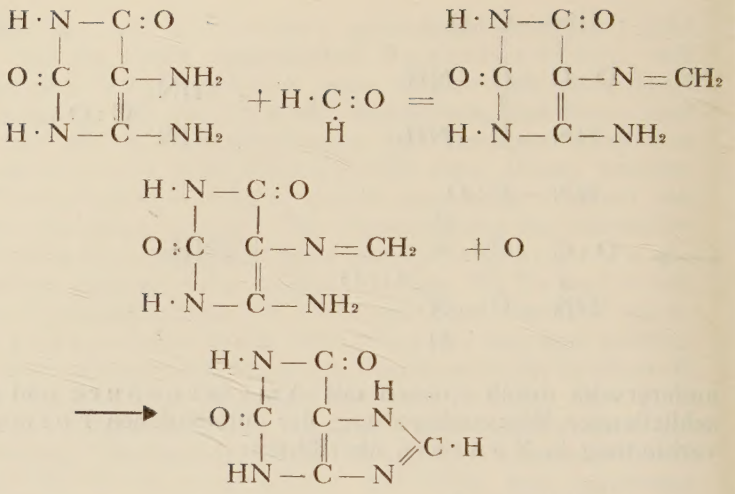
[1]) B. 30,559; 31,2563;A. 215,253.
[2]) B. 33,1373, 3035.
[3]) Am. Soc., 1914, 1,550.



andererseits durch Kochen mit Ameisensäure und anschließender Wasserabspaltung der entstandenen Formylverbindung in Xanthin überführen:



Eine Variante der Synthese beruht auf der Darstellung der Methylenverbindung des 2,6-Dioxy-4,5-diaminopyrimidins mit Hilfe von Formaldehyd und nachfolgender Oxydation mit Ferrisalz in eisessigsaurer Lösung, wobei die Schließung des Glyoxalinringes erfolgt:



Die vorstehend skizzierte Synthese führt nicht nur zu den einfachen, in der Natur sich vorfindenden Purinen, sondern fand auch Anwendung für die Darstellung zahlreicher anderer, mannigfach substituierter Harnsäuren und Xanthine. Die Darstellung im Glyoxalinring phenylierter Xanthine unter Verwendung von Benzaldehyd[4]) statt. Formaldehyd war eine natürliche Folge der in dieser Reihe geführten Untersuchungen. Andererseits gelangte man zu im Pyrimidinkern arylierten Xanthinen durch Verwendung arylierter Harnstoffe.[5])

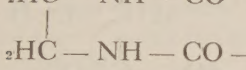
Auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. W. Traube habe ich versucht, bei der von dem Cyanessigsäureäthylester ausgehenden Synthese als Harnstoffkomponente den schon von Vollhard beschriebenen Äthylendiharnstoff[6]) zu verwenden, um auf diese Weise synthetisch zu Harnsäure- und Xanthinderivaten zu gelangen, die am Pyrimidinkern eine Aminoäthyl- bzw. eine Carbamidoäthylgruppe enthalten.

---

[4]) B. 39,227.
[5]) Diss. Matei, 1931. W. Traube und Ilie Matei.
[6]) A. 119,349.

Theoretischer Teil.

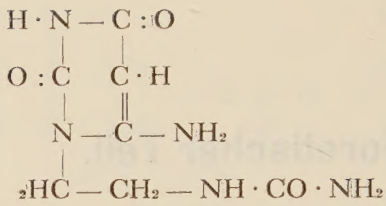
Um die Kondensation von Cyanessigester mit einem Harnstoff zu einem Pyrimidin mit befriedigender Ausbeute durchführen zu können, empfiehlt es sich, besonders darauf zu achten, daß bei der Reaktion jede Feuchtigkeit nach Möglichkeit ausgeschlossen wird. Diesen Gesichtspunkt berücksichtigte ich auch bei der Kondensation des Cyanessigesters mit dem Äthylendiharnstoff,

1. 

den ich unter gewissen Abänderungen der von Vollhard gegebenen Vorschrift in guter Ausbeute aus Äthylendiamin und Kaliumcyanat herstellte.

Der den Schmelzpunkt 192° zeigende und sehr gut getrocknete Harnstoff liefert beim etwa zweistündigen Kochen mit dem frisch destillierten Cyanessigsäureäthylester in alkoholischer, mit der nötigen Menge Natriumalkoholat versetzten Lösung ein völlig farbloses Reaktionsprodukt. Dieses erwies sich als nicht einheitlich, sondern als ein Gemisch zweier Natriumsalze. Das eine, in größerer Menge entstehende und für die weiteren Versuche dienende ist das Natriumsalz des 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-aminopyrimidins, während das andere das Salz einer Verbindung ist, die durch Umsetzung von einem Molekül Äthylendiharnstoff mit zwei Molekülen Cyanessigsäureäthylester entsteht. Da aber die aus der wässrigen Lösung der beiden Natriumsalze mit verdünnter Essigsäure erhaltenen freien Verbindungen der Kondensationsprodukte sich erheblich durch ihre Löslichkeit in heißem Wasser voneinander unterschieden, war es ein leichtes, durch Extrahieren mit heißem Wasser das beim Erkalten wieder auskristallisierende, leichter wasserlösliche 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-aminopyrimidin (2)

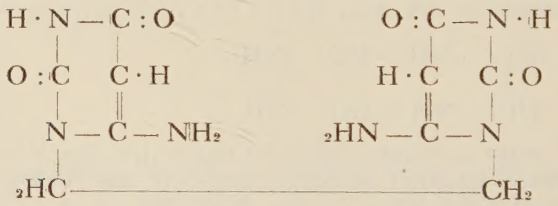
2.



von dem zweiten Reaktionsprodukt zu trennen und rein zu gewinnen.

Zurück blieb dann das in Wasser schwerlösliche, offenbar gemäß der Formel 3 konstituierte Nebenprodukt,

3.

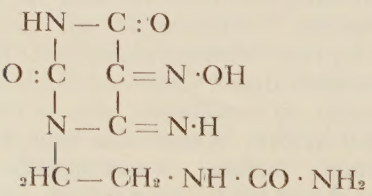


welches als weniger Interesse bietend vorläufig nicht näher untersucht wurde.

Da bei allen bisher ausgeführten Synthesen mit monosubstituierten Harnstoffen der Substituent in Stellung 3 des Pyrimidins eintrat, wurde auch hier, ohne daß ein besonderer Beweis erbracht wurde, die entsprechende Annahme gemacht.

Das 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-aminopyrimidin löst sich schon in wenig heißem Wasser leicht auf und läßt sich mit salpetriger Säure in essigsaurer Lösung leicht in das prachtvoll rot gefärbte 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-isonitrosopyrimidin (4)

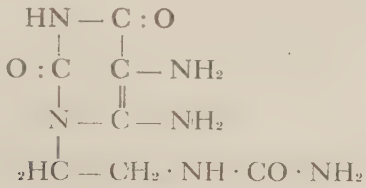
4.



überführen.

Der so erhaltene Isonitrosokörper löst sich leicht in Alkalien und kann durch Essigsäure restlos wieder ausgefällt werden. In Wasser ist er ziemlich schwer löslich. Daher kann er durch Behandeln mit heißem Wasser leicht von Spuren nicht umgesetzten Ausgangsmaterials getrennt werden. Die Umsetzung mit salpetriger Säure verläuft fast quantitativ. Mit Bariumchlorid gibt der in Ammoniak gelöste Isonitrosokörper ein prächtig orange-gelb gefärbtes Bariumsalz.

Die Reduktion der Isonitrosogruppe zur Aminogruppe erfolgt ohne besondere Schwierigkeiten bei der Behandlung mit farblosem Amoniumsulfid. Man kocht zu diesem Zweck den Isonitrosokörper mit der genügenden Menge wässrigen Ammoniumsulfides, bis die Flüssigkeit und der Niederschlag rein gelbe Farbe angenommen haben. Ist dies der Fall, so kann man leicht das als Niederschlag ausfallende 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4,5-diaminopyrimidin (5)



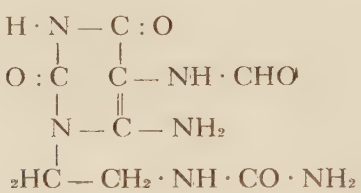
5.

durch Umkristallisieren aus heißem Wasser von beigemengtem Schwefel trennen und rein erhalten. Die Verbindung löst sich leicht in heißem Wasser, sowie schon in der Kälte in verdünnten Mineralsäuren auf. Im letzteren Falle erfolgt Salzbildung. Von diesen Salzen wurde das Chlorhydrat (6) isoliert, aus dessen Analyse hervorgeht, daß das Diamin eine einsäurige Base ist. Das Diamin ist weiter durch starke Reduktionswirkung gegenüber ammoniakalischer Silbernitratlösung gekennzeichnet, die allen analogen Orthodiaminopyrimidinen eigentümlich ist.

Es wurde nun versucht, mit Hilfe von Formaldehyd die Methylenverbindung des 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4,5-diaminopyrimidins herzustellen und diese mit Ferrichlorid zu einem Xanthin zu oxydieren, eine Methode, die in vielen ähnlichen Fällen von Erfolg begleitet war. Leider

lieferte dieses Verfahren im vorliegenden Falle kein befriedigendes Ergebnis. Es gelang nicht, eine einheitlich zusammengesetzte Verbindung zu isolieren.

Für die Gewinnung des gesuchten Xanthins mußte daher ein anderer Weg eingeschlagen werden, und es gelang in dieser Richtung durch einstündiges Kochen des Diamins mit 95%iger Ameisensäure zunächst das 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-formylamidopyrimidin (7)



7.

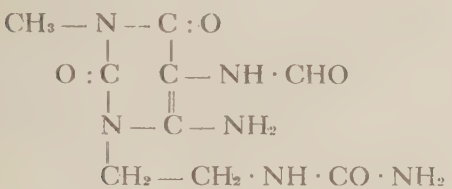
zu erhalten, welches gut kristallisiert und deshalb leicht zu reinigen ist. Es ist schon in wenig heißem Wasser löslich und besitzt noch starkes Reduktionsvermögen.

Da die Formylverbindungen zahlreicher Orthodiamine durch Abspaltung eines Moleküls Wasser in Purine überführbar sind, so lag es nahe, diese in so vielen Fällen bewährte Methode auch im vorliegenden Falle anzuwenden. Das 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-formylamidopyrimidin wurde daher auf eine Temperatur von 265° erhitzt. Dabei trat ein erheblicher Wasserverlust, gleichzeitig aber auch deutlich erkennbar eine Abspaltung von Ammoniak ein. Wie am Schluße dieses Teiles der vorliegenden Arbeit gezeigt werden wird, ist diese beim Erhitzen des Formylkörpers entstehende Verbindung in der Tat ein Purin, aber nicht das erwartete 3-Carbamidoäthylxanthin, sondern ein Purin, das ein Molekül Ammoniak weniger enthält als das 3-Carbamidoäthylxanthin. Über die mutmaßliche Konstitution dieser Verbindung wird weiter unten gesprochen werden.

Um mein Ziel, die Synthese eines in Stellung 3 durch die Carbamidoäthylgruppe substituierten Xanthins zu erreichen, wurde nun von der mehrfach beobachteten Tatsache ausgegangen, daß Formylderivate von Orthodiaminopyrimidinen von der Art des hier vorliegenden, wenn in sie in Stellung 1

und 5 weitere Alkyle eingeführt werden, die Fähigkeit gewinnen, viel leichter als die nicht oder weniger vollständig alkylierten Formylverbindungen unter Wasserabspaltung in Purine überzugehen.

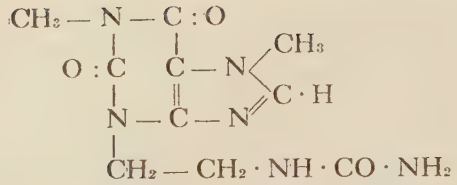
Es gelang nun leicht, mit Hilfe von Dimethylsulfat zunächst eine Methylgruppe in die Formylverbindung einzuführen und zum 1-Methyl-2,6-dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-formylamidopyrimidin (8)



8.

zu kommen, welches noch leichter löslich ist als die erste Formylverbindung. Die Verbindung ist auch noch in Alkalien löslich und zeigt noch schwache Reduktionswirkung gegenüber heißer ammoniakalischer Silbernitratlösung. Ein Versuch, die einfach methylierte Formylverbindung durch Erhitzen in das erwartete I-Methyl-3-carbamidoäthylxanthin überzuführen, hatte wiederum keinen Erfolg, da wiederum gleichzeitig reichliche Abspaltung von Ammoniak erfolgte, die Reaktion also offenbar einen komplizierteren Verlauf nahm.

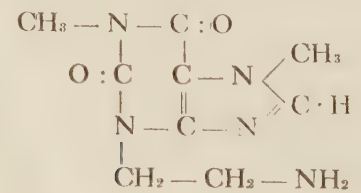
Erst nach Einführen des zweiten und der Konstitution der Verbindung zufolge letztmöglichen Methyles waren die Bedingungen für eine einfache Schließung des Imidazolringes gegeben und es gelang so, zu einem Xanthinderivat des gesuchten Typus zu kommen. Beim Auflösen des Monomethylderivates in verdünnter Natronlauge und Behandeln der Lösung mit der berechneten Menge Dimethylsulfat wurde die obige monomethylierte Verbindung weiter methyliert, und diese so entstehende Verbindung spaltete spontan ein Molekül Wasser ab. Aus der Lösung kristallisierte aus diesem Grunde nicht das ursprünglich erwartete I-Methyl-2,6-dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-formylmethylamidopyrimidin, sondern sogleich das um ein Molekül Wasser ärmere 3-Carbamidomethylcaffein (9)

9.


aus, womit die Synthese ihren Abschluß erreicht hatte. Das neue Caffeinderivat ist in heißem Wasser leicht löslich und scheidet sich beim Erkalten in gut ausgebildeten Prismen ab. Es hinterläßt beim Erhitzen mit rauchender Salpetersäure keinen rotgefärbten Rückstand mehr, wie das bei allen vorher beschriebenen Verbindungen der Fall ist. Erst beim Betupfen des Rückstandes mit Natronlauge tritt Rotfärbung ein, wie dies für echte Xanthinderivate charakteristisch ist.

Es wurde nun weiter versucht, aus dem Carbamidomethylcaffein durch Abspaltung von Ammoniak und Kohlensäure das entsprechende Amino-methylcaffein zu gewinnen. Zu diesem Zwecke erhitzte ich die Carbamidoverbindung mit Bariumhydroxyd, wobei in der Tat sowohl Ammoniak als auch Kohlensäure abgespalten wurden. Es gelang auch, aus dem Reaktionsprodukt ein gut kristallisierendes Pikrat (10) zu gewinnen, doch lieferten die mit demselben ausgeführten Analysen kein befriedigendes Resultat.

Besser gelingt die Verseifung der Harnstoffgruppe der Verbindung beim Behandeln derselben mit Säuren im Schießrohr. Man gelangt hier nach Entfernung der in diesem Falle verwandten Salzsäure zu einem äußerst leicht löslichen, basisch reagierenden Körper, dem vermutlichen 3-Aminomethylcaffein (11)

11.


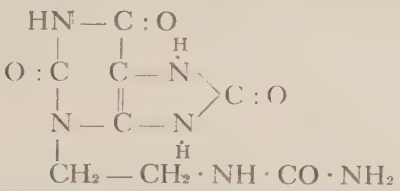
,

welches ein in Wasser in der Kälte schwerlösliches Salz mit Pikrolonsäure bildet. Die von dem letzteren ausgeführten Analysen stimmen scharf auf das Pikrolonat des 3-Aminomethylcaffeins. (12).

Während es nach dem eben Ausgeführten erhebliche Schwierigkeiten machte, das 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4,5-diaminopyrimidin in ein Purinderivat vom Typus des Xanthins überzuführen, gelang es viel leichter, das obige Diamin in ein Purin des Harnsäure-typus, nämlich in die 3-Carbamidoäthylharnsäure zu verwandeln. Ohne erhebliche Schwierigkeiten war es weiter möglich, aus der Carbamidoäthylharnsäure unter Abspaltung von Kohlensäure und Ammoniak die 3-Aminoäthylharnsäure selbst zu gewinnen.

Für die Überführung des Diamins in die Carbamidoäthylharnsäure wurde ein Verfahren angewendet, das von T. B. Johnson herrührt und darin besteht, Orthodiamine mit Harnstoff zu erhitzen. Unter Austritt von Ammoniak vollzieht sich dann leicht die Schließung des fünfgliedrigen Glyoxalinringes. Dieses Verfahren führte auch im vorliegenden Falle zum Ziel und es wurde beim Zusammenschmelzen des 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4,5-diaminopyrimidins und Harnstoff bei 120° im Aluminium Block die der Formel

13.

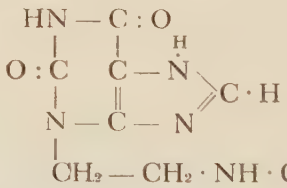


entsprechende 3-Carbamidoäthylharnsäure (13) erhalten. Die Verbindung ist leicht löslich in heißem Wasser und Alkalien und kristallisiert aus ersterem in farblosen langen Prismen, die in Alkohol unlöslich sind. Erhitzte man die synthetisch gewonnene neue Harnsäure eine Stunde lang mit verdünnter Salzsäure im Bombenrohr bei 120°, so wies schon die beim Öffnen des Rohres entweichende Kohlensäure sowie das in der Verseifungsflüssigkeit sich reichlich vorfindende Ammoniumchlorid daraufhin, daß tatsächlich eine Abspaltung der Carbamidogruppe in der Form von Kohlensäure und Ammoniak eingetreten sein mußte. Beim Neutralisieren der

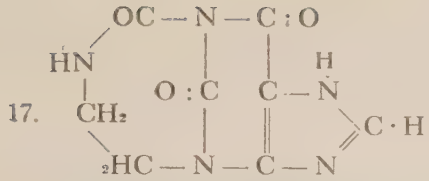
im Überschuß vorhandenen Salzsäure mit Ammoniak fiel aus der erhaltenen Lösung ein grauer gallertartiger Niederschlag aus, wahrscheinlich die freie 3-Aminoäthylharnsäure (14), die aber trotz vieler Bemühungen nicht kristallisierte.

Wenn es so auch nicht gelang, die freie Aminoäthylharnsäure in kristallisierter Form zu gewinnen, so konnte doch sehr bald festgestellt werden, daß ihre Salze mit Mineralsäuren durch gute Kristallisationsfähigkeit ausgezeichnet sind. Es wurde sowohl das Nitrat wie das Sulfat [(15) und (16)] in reinem Zustande erhalten und die Analysen beider Salze zeigten, daß die Aminoäthylharnsäure als einsäurige Base fungiert.

Zum Schlusse möchte ich nochmals auf die durch Schmelzen des 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-formylamidopyrimidins erhaltene Verbindung zurückkommen. Bei diesem Erhitzen entweicht, wie oben erwähnt, nicht nur Wasser, sondern außerdem auch Ammoniak. Die Werte, die ich bei der Analyse des leicht rein zu gewinnenden Erhitzungsrückstandes erhielt, stimmen dementsprechend auch gut auf ein Produkt, das aus dem Formylkörper durch Verlust je eines Moleküls Wasser und Ammoniak entstehen würde. Nimmt man, was durchaus berechtigt ist, an, daß die Formylverbindung zunächst unter Abspaltung eines Moleküls Wasser in das 3-Carbamidoäthylxanthin



übergeht, so erhebt sich die Frage, in welcher Weise aus diesem Carbamidoäthylxanthin noch ein Molekül Ammoniak austreten kann. Theoretisch liegen mehrere Möglichkeiten vor. Die Annahme liegt meiner Ansicht nach am nächsten, daß die Ammoniakabspaltung zwischen der Aminogruppe des Harnstoffrestes und dem am Stickstoff in Stellung I befindlichen Wasserstoffatoms erfolgt. An das Purinsystem würde sich entsprechend der Formel



also noch ein neuer, siebengliedriger Ring anschließen. Daß in der Verbindung ein Purin bzw. Xanthinkern enthalten ist, scheint mir daraus hervorzugehen, daß die Verbindung wie andere Xanthine beim Eindampfen mit rauchender Salpetersäure einen schwach gelblichen Rückstand hinterläßt, der sich beim Betupfen mit Natronlauge rot färbt. Die Verbindung ist ferner durch ein in Ammoniak unlösliches Silbersalz charakterisiert.

Experimenteller Teil.

1. Äthylendiharnstoff. $C_4H_{10}O_2N_4$.

Aus einer hochprozentigen wässrigen Lösung von Äthylendiamin wird durch Neutralisieren mit Salzsäure das Chlorhydrat der Base zunächst in Lösung dargestellt und dann aus der Lösung durch Ausfällen mit Alkohol isoliert. Nach dem Trocknen ist das Salz zu der folgenden Umsetzung direkt verwendbar:

8,4 g Äthylendiaminhydrochlorid wurden in wenig Wasser gelöst, auf 40° erwärmt und 10 g trockenes reines Kaliumcyanat hinzugegeben. Alsdann brachte man durch Zugabe von Wasser eben alles in Lösung und ließ diese auf dem Wasserbad 15 Minuten stehen. Die Flüssigkeit wurde dann abgekühlt und die hiernach in der Kälte ausgefallenen Kristalle des Harnstoffes abgesaugt und noch einmal aus wenig heißem Wasser umkristallisiert. Schmelzpunkt: 192°. Ausbeute 8 g (91% der Theorie).

2. 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-aminopyrimidin.

Zur Darstellung des Pyrimidins löst man 22 g Natrium in 360 ccm absolutem Alkohol auf und fügt rasch 36 g (¼ Mol) frisch destillierten Cyanessigsäureäthylester (Spkt: 206°) hinzu und gleich darauf 45 g (ca. ¼ Mol.) reinen trockenen Äthylendiharnstoff, schüttelt gut um und kocht das Gemisch auf dem Wasserbad am Rückflußkühler. Aus der anfänglich fast klaren Lösung scheidet sich allmählich ein immer dichter werdender kristallinischer Niederschlag ab und nach zwei Stunden Kochens ist die Umsetzung beendet. Man saugt den Niederschlag ab, ohne die Flüssigkeit vorher zu kühlen, und wäscht ein paar Mal mit Alkohol nach.

Der Niederschlag, ein Gemenge der Natriumsalze des 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-aminopyrimidins und des oben

erwähnten Nebenproduktes, wird nach dem Trocknen in wenig Wasser gelöst und zu der klaren Flüssigkeit tropfenweise verdünnte Essigsäure bis zur schwach sauren Reaktion zugesetzt. Der in reichlicher Menge ausfallende weiße Niederschlag wird zur Vervollständigung seiner Ausscheidung sechs Stunden in der Flüssigkeit belassen, dann abgesaugt und auf Ton getrocknet. Man behandelt dann den Niederschlag, der, wie oben erwähnt, ein Gemisch zweier Kondensationsprodukte ist, mit wenig kochendem Wasser, wobei allein das 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-aminopyrimidin in Lösung geht und in der vom Ungelösten getrennten Flüssigkeit beim Erkalten derselben auskristallisiert. Zur Reinigung kristallisiert man nochmals aus wenig heißem Wasser um.

Das in einer Ausbeute von 26 g (= 40% der Theorie) erhaltene 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-aminopyrimidin kristallisiert in langen, völlig farblosen stäbchenförmigen Kristallen, die erst oberhalb 247° sich zu zersetzen beginnen. Das Pyrimidin löst sich leicht in Natronlauge unter Salzbildung auf und ist in heißem Wasser leicht, in Alkohol und Äther dagegen ziemlich schwer löslich. Zur Analyse wurde die Verbindung bei 100° im Hochvakuum über P_2O_5 zur Gewichtskonstanz getrocknet.

4,801 mg Substanz ergaben 6,950 mg CO_2 und 2,290 mg H_2O. 103,2 mg Substanz ergaben 29,6 ccm Stickstoff bei 18° und 741 mm.

$C_7H_{11}O_3N_5$ (MG = 213):

	% C	% H	% N
Ber.:	39,43	5,11	32,86
Gef.:	39,49	5,34	32,80.

3. Das, wie erwähnt, bei der Einwirkung des Äthylendiharnstoffes auf Cyanessigester entstehende Nebenprodukt, welches in Wasser viel schwerer löslich ist als das 2,6-Dioxy-3-carbamido-äthyl-4-aminopyrimidin, kann, nachdem es von diesem durch Behandeln mit kochendem Wasser getrennt ist, in der Weise gereinigt werden, daß man es in Natronlauge, die es unter Salzbildung sehr leicht aufnimmt, löst und aus dieser Lösung durch Essigsäure wieder ausfällt. Die Analyse der bei 100° getrockneten Verbindung ergab folgende Werte:

153,5 mg Substanz ergaben 239,8 mg CO_2 und 59,9 mg H_2O
71,4 mg Substanz ergaben 18,75 ccm Stickstoff bei 19° u. 747 mm

$C_{10}H_{12}O_4N_6$ (MG = 280):

	% C	% H	% N
Ber.:	42,85	4,28	30,00
Gef.:	42,60	4,36	30,17.

Aus diesen Zahlen ergibt sich, daß die Verbindung aus einem Molekül Äthylendiharnstoff und zwei Molekülen Cyanessigester unter Austritt von zwei Molekülen Alkohol entstanden ist. Es entspricht also der Formel

$$C_{10}H_{12}O_4N_6$$

und stellt ein doppeltes Kondensationsprodukt dar.

Die Verbindung, die in einer Ausbeute von 6 g (= 6% der Theorie) entstand, kristallisiert in kleinen Würfeln, die beim Erhitzen bis 280° keine Veränderung erleiden. Sie bildet ein rotes Isonitrosoderivat, wurde aber sonst nicht weiter untersucht.

4. 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-isonitrosopyrimidin.

5 g 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-aminopyrimidin werden in 150 ccm heißem Wasser gelöst, alsdann 2 g Natriumnitrit hinzugefügt und die Lösung in 35 ccm 10%ige Essigsäure von 60° eingetropft. Das hierbei aus der Lösung in prächtig rot gefärbten Kristallen sich ausscheidende 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-isonitrosopyrimidin wird noch etwa eine Viertelstunde in der heißen Flüssigkeit belassen, dann abgesaugt und mehrmals mit Wasser und Alkohol nachgewaschen. Nach dem Trocknen auf Ton wird die Verbindung zur vollständigen Reinigung in wenig Natronlauge gelöst und dann durch Ansäuern mit wenig verdünnter Essigsäure wieder ausgefällt. Es ergab sich eine Ausbeute von 4,5 g (= 83% der Theorie).

Das 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-isonitrosopyrimidin kristallisiert in rosenroten, gut ausgebildeten Prismen, die sich beim Erhitzen auf höhere Temperaturen dunkel färben. Der Isonitrosokörper ist unter Salzbildung in Alkalien und Ammoniak mit gelber Farbe leicht löslich, schwerer löslich in Wasser und Alkohol. Auf Zusatz von Bariumchlorid zu der ammoniakalischen Lösung erhält man ein orangegelb gefärbtes in Wasser schwerlösliches Bariumsalz.

Die mit der bei 100° getrockneten Verbindung ausgeführten Verbrennungen ergaben folgende Werte:

4,724 mg Substanz ergaben 6,005 mg CO_2 und 1,740 mg H_2O.
98,2 mg Substanz ergaben 29,55 ccm Stickstoff bei 20° und 758 mm.

$C_7H_{10}O_4N_6$ (MG = 242):

	% C	% H	% N
Ber.:	34,71	4,13	34,71
Gef.:	34,68	4,12	34,96.

5. 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4,5-diaminopyrimidin.

Zur Reduktion wurden 13 g 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-isonitrosopyrimidin allmählich zu 150 ccm kochenden Wassers gegeben, welchem man zuvor 50 ccm einer 10%igen farblosen Ammoniumsulfidlösung zugefügt hatte. Schon nach wenigen Minuten läßt die Schwefelwasserstoffentwicklung aus der Flüssigkeit nach und diese und der Niederschlag haben eine rein gelbe Farbe angenommen. Das mit reichlichen Mengen Schwefel vermischt ausfallende 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4,5-diaminopyrimidin wird abgesaugt, auf Ton gebracht und dann durch Umkristallisieren aus wenig heißem Wasser vom Schwefel getrennt und rein erhalten. Die Ausbeute betrug meist 8 g (= ca. 75% der Theorie)

Das Diamin kristallisiert aus Wasser in goldgelben Blättchen, die sich beim Erhitzen auf 280° dunkel färben. Die Verbindung ist in heißem Wasser leicht, in der Kälte aber viel schwerer löslich. Von Alkohol wird sie kaum gelöst, Mineralsäuren dagegen lösen sie leicht und bilden damit leicht wasserlösliche kristallinische Salze. Für die Analyse wurde die Verbindung bei 100° im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet.

4,700 mg Substanz ergaben 6,320 mg CO_2 und 2,200 mg H_2O.
88,3 mg Substanz ergaben 28,4 ccm Stickstoff bei 21° und 752 mm.

$C_7H_{12}O_3N_6$ (MG = 228):

	% C	% H	% N
Ber.:	36,84	5,26	36,84
Gef.:	36,68	5,24	36,99.

6. Zur Herstellung des Chlorhydrates werden 2 g 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4,5-diaminopyrimidin in verdünnter Salzsäure gelöst und die mit ein paar Tropfen Wasser verdünnte Lösung mit Alkohol versetzt. Das hierdurch abgeschiedene Chlorhydrat wurde abgesaugt, auf Ton gebracht, und zur Reinigung nochmals aus wässriger Lösung durch Alkohol ausgefällt.

Wie aus diesen Angaben bereits ersichtlich ist, ist das Salz in Alkohol wenig löslich, während es von Wasser spielend aufgenommen wird. Die Kristalle des Chlorhydrates erscheinen unter dem Mikroskop in schön ausgebildeten Prismen. Der Analyse der bei 100° getrockneten Verbindung zufolge enthält das Chlorhydrat ein Molekül Kristallwasser. Es zersetzt sich oberhalb 213°.

127,8 mg Substanz ergaben 140,7 mg CO_2 und 58,7 mg H_2O.

$C_7H_{12}O_3N_4 \cdot HCl \cdot 1\,H_2O$ (MG. 228 + 36,5 + 18 = 282):

	% C	% H
Ber.:	29,80	5,31
Gef.:	30,03	5,13.

7. 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-formylamidopyrimidin.

2 g des 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4,5-diaminopyrimidins werden mit 20 ccm 95%iger Ameisensäure (1,22) eine Stunde am Rückflußkühler gekocht, wobei es völlig in Lösung geht. Diese Lösung wird dann im Vakuum zur Trockne abgedampft, wobei die Badtemperatur 65° nicht übersteigen soll. Der Rückstand wird einmal mit wenig Wasser aufgenommen und zur möglichst vollkommenen Entfernung der überschüssigen Ameisensäure wieder eingedampft. Man löst nun wieder in wenig Wasser und beläßt die Flüssigkeit drei Stunden im Eisschrank, nach Verlauf welcher Zeit sich die Formylverbindung zum größten Teil abgeschieden hat. Diese wird abgesaugt und auf Ton getrocknet. Die unreine Verbindung wird dann wiederholt aus wenig heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert, bis die sich ausscheidenden Kristalle des 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-formylamidopyrimidins völlig farblos geworden sind und ihr Zersetzungspunkt nicht mehr ansteigt. Die Ausbeute beträgt meist 1 g (= 44% der Theorie).

Der Formylkörper kristallisiert aus Wasser in schönen weißen Nadeln, die sich bei 255° zersetzen. Schon in wenig heißem Wasser ist er leicht löslich, in Alkohol dagegen schwerlöslich. Die Verbrennungen der bei 100° getrockneten Verbindung ergaben folgende Werte:
4,684 mg Substanz ergaben 6,460 mg CO_2 und 1,940 mg H_2O.
2,217 mg Substanz ergaben 0,642 ccm Stickstoff bei 25° und 758 mm.

$C_8H_{12}O_4N_6$ (MG = 256)

	% C	% H	% N
Ber.:	37,50	4,68	32,81
Gef.:	37,62	4,64	33,10.

Die Verbindung enthielt lufttrocken fünf Moleküle Kristallwasser.
0,2239 g Substanz verloren bei der Trocknung bei 100° 0,0605 g Wasser.

$C_8H_{12}O_4N_6 \cdot 5\,H_2O$ (MG = 256 + 90 = 346).

	H_2O
Ber.:	26,0
Gef.:	26,6.

8. 1-Methyl-2,6-dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-formylamidopyrimidin.

Zur Methylierung wurden 1,2 g 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl -4-amino-5-formylamidopyrimidin in 7 ccm 1 n Natronlauge gelöst, die Lösung mit etwas Wasser verdünnt und dann auf 0° abgekühlt. Der Flüssigkeit fügt man darauf tropfenweise und unter Umschütteln 0.7 g Dimethylsulfat hinzu und schüttelt das Ganze schließlich noch eine Stunde auf der Maschine. Dann überläßt man die Lösung etwa 24 Stunden sich selbst. Im Verlauf dieser Zeit hat sich dann ein dicker Kristallbrei von 1-Methyl-2,6-dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-formylamidopyrimidin abgeschieden, der abgesaugt und aus wenig heißem Wasser umkristallisiert wird. Die Ausbeute beträgt 0,8 g (= 73% der Theorie).

Die weißen Nadeln des Monomethylderivates sind in heißem Wasser leicht, in Alkohol dagegen ziemlich schwer löslich. Bei langsamem Abkühlen der gesättigten Lösung erhält man die Verbindung in schönen, durchsichtigen Tafeln,

die sich bei 237° zersetzen. Die Verbrennungen der bei 100° getrockneten Verbindung ergaben folgende Werte:

5,217 mg Substanz ergaben 7,655 mg CO_2 und 2,450 mg H_2O.
73,1 mg Substanz ergaben 19,8 ccm Stickstoff bei 19° und 747 mm.

$C_8H_{14}O_4N_6$ (MG = 270).

	% C	% H	% N
Ber.:	40,00	5,18	31,11
Gef.:	40,03	5,26	31,12.

9. 3-Carbamidomethyl-caffein.

1 g des 1-Methyl-2,6-dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-formylamidopyrimidins werden in 6 ccm warmer 1 n Natronlauge aufgelöst, die Lösung mit wenig Wasser verdünnt und unter Kühlung tropfenweise mit 0,6 g Dimethylsulfat versetzt. Bei ständigem Umschütteln verschwand das Letztere nach Verlauf einer halben Stunde. Die resultierende Flüssigkeit wird dann in Eis gestellt, worauf sich die Kristalle des 3-Carbamidomethylcaffeins rasch ausscheiden. Sie werden abgesaugt und aus wenig heißem Wasser umkristallisiert. Es ergibt sich eine Ausbeute von 0,8 g (= 80% der Theorie).

Das 3-Carbamidomethylcaffein kristallisiert in schön ausgebildeten farblosen Prismen, die in Wasser besonders in der Hitze leicht löslich, in Alkohol und anderen organischen Lösungsmitteln fast unlöslich sind. Beim Erhitzen auf 235° zersetzt sich die Verbindung. Als echtes Xanthinderivat ist die Verbindung dadurch charakterisiert, daß sie, mit rauchender Salpetersäure eingedampft, keinen rotgefärbten, sondern einen farblosen Rückstand liefert. Zur Analyse wurde die Verbindung vorher bei 100° getrocknet.

4,997 mg Substanz ergaben 8,260 mg CO_2 und 2,420 mg H_2O.
84,9 mg Substanz ergaben 23,00 ccm Stickstoff bei 17° und 750 mm.

$C_{10}H_{14}O_3N_6$ (MG = 266):

	% C	% H	% N
Ber.:	45,11	5,26	31,58
Gef.:	45,10	5,42	31,46.

Die lufttrockene Verbindung enthält ein Molekül Kristallwasser.

5,350 mg Substanz verloren bei der Trocknung bei 100° 0,337 mg Wasser.

$C_{10}H_{14}O_3N_6 \cdot 1\,H_2O$ (MG = 266 + 18 = 284):

	H_2O
Ber.:	6,3
Gef.:	6,3.

11. 3-Aminomethyl-caffein.

a) Abspaltung der Carbamidogruppe mit Bariumhydroxyd.

0,55 g 3-Carbamidomethylcaffein wurden mit 12 ccm einer in einem ccm 0,0342 g Bariumhydroxyd enthaltenden Barytlösung einige Stunden am Rückflußkühler im Sieden erhalten. Nach Verlauf dieser Zeit hatte sich reichlich Bariumcarbonat abgeschieden, welches abfiltriert wurde. Das in der Lösung noch vorhandene Bariumhydroxyd wurde dann durch 7 ccm 1 n Schwefelsäure ausgefällt.

10. Gab man zu dieser so erhaltenen bariumfreien Flüssigkeit 35 ccm einer 1%igen wässerigen Pikrinsäurelösung, so schied sich sofort ein gelber, in heißem Wasser leicht löslicher kristallinischer Niederschlag aus. Die Verbindung kristallisiert aus heißem Wasser in lanzettförmigen, gelben Kristallen, die unter Dunkelfärbung bei 216° schmelzen. Wie schon oben erwähnt, lieferten aber die mit dieser Verbindung ausgeführten Analysen kein befriedigendes Ergebnis.

b) Abspaltung der Carbamidogruppe mit Salzsäure im Schießrohr.

Besseren Erfolg in Bezug auf die Abspaltung der Carbamidogruppe hatte ich beim Arbeiten mit Salzsäure. Hierzu wurden 0,3 g 3-Carbamidomethylcaffein im Bombenrohr mit 7 ccm 1n-Salzsäure ca. zwei Stunden auf 125° erhitzt und die resultierende Flüssigkeit zur Entfernung der im Überschuß vorhandenen Salzsäure mit 0,8 g frisch gefälltem Silbercarbonat umgesetzt.

Alsdann filtrierte man das ausgefallene Silberchlorid sowie das überschüssige Silbercarbonat ab, dampfte das Filtrat auf dem Wasserbad ein, gab 5 ccm Wasser und etwas Tierkohle hinzu und filtrierte wieder. Die auf diese Weise erhaltene wässrige Lösung des 3-Aminomethylcaffeins reagiert stark alkalisch.

12. Zu dieser alkalisch reagierenden Lösung des Aminomethylcaffeins fügte man darauf 60 ccm einer kaltgesättigten Pikrolonsäurelösung. Beim Abkühlen auf 0° schied sich dann in kurzer Zeit das pikrolonsaure Salz des 3-Aminomethylcaffeins aus, welches zur Reinigung nochmals aus heißem Wasser umkristallisiert wurde.

Das Salz ist in Alkohol und heißem Wasser leicht löslich und kristallisiert aus letzterem in gelben, büschelförmig angeordneten Nadeln, die sich bei 250° zersetzen. Bei der Analyse der bei 100° getrockneten Verbindung erhielt ich folgende Werte:

4,850 mg Substanz ergaben 8,245 mg CO_2 und 1,900 mg H_2O.
82,1 mg Substanz ergaben 18,6 ccm Stickstoff bei 21° und 740 mm.

$C_9H_{13}O_2N_5 \cdot C_{10}H_8O_5N_4$ (MG = 487)
$= C_{19}H_{21}O_7N_9$:

	% C	% H	% N
Ber.:	46,80	4,31	25,87
Gef.:	46,38	4,38	25,61.

Die lufttrockene Verbindung enthält ein Molekül Kristallwasser.

112,1 mg Substanz verloren bei der Trocknung bei 100° 4,09 mg Wasser.

$C_{19}H_{21}O_7N_9 \cdot 1\,H_2O$ (MG = 487 + 18 = 505):

	H_2O
Ber.:	3,5
Gef.:	3,6.

13. 3-Carbamidoäthylharnsäure.

1 g 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4,5-diaminopyrimidin und 1 g Harnstoff werden innig gemischt und im Aluminium-Block eine Stunde lang auf 180° erhitzt. Dann läßt man erkalten, pulvert den Schmelzkuchen und löst ihn in verdünnter Natronlauge auf, verdünnt weiter mit Wasser auf das Dreifache und kocht schließlich die Lösung mit Tierkohle einmal auf. Man filtriert nun und fällt durch Ansäuern des Filtrates mit Essigsäure die 3-Carbamidoäthylharnsäure wieder aus. Für die Analyse kristallisiert man die Verbindung nochmals aus Was-

ser unter Zusatz von Tierkohle um. Ausbeute 0,8 g (= ca. 80% der Theorie).

Die Verbindung ist in Alkalien schon in der Kälte leicht löslich, von kaltem Wasser wird sie schwer, von heißem aber leicht aufgenommen. Alkohol löst sie kaum. Sie kristallisiert aus Wasser in langen Prismen, die, bis 280° erhitzt, sich nicht merklich verändern. Die bei 100° getrocknete Verbindung ergab folgende Analysenergebnisse:

5,128 mg Substanz ergaben 7,085 mg CO_2 und 1,820 mg H_2O.
63,2 mg Substanz ergaben 18,00 ccm Stickstoff bei 18° und 760 mm.

$C_5H_{10}O_4N_8$ (MG = 254):

	% C	% H	% N
Ber.:	37,79	3,93	33,07
Gef.:	37,70	3,97	33,40.

Die lufttrockene Verbindung enthielt ein Molekül Kristallwasser.

5,588 mg Substanz verloren bei der Trocknung bei 100° 0,454 mg Wasser.

$C_5H_{10}O_4N_8 \cdot 1\,H_2O$ (MG = 254 + 18 = 272).

	H_2O
Ber.:	6,6
Gef.:	7,8.

14. 3-Aminoäthylharnsäure.

Zur Abspaltung der Carbamidogruppe werden 0,8 g 3-Carbamidoäthylharnsäure mit 1,05 ccm 5n Salzsäure im Bombenrohr ca. zwei Stunden auf 120° erhitzt und hiernach der entstandene Niederschlag abfiltriert und auf Ton getrocknet.

15. Salpetersaures Salz der 3-Aminoäthylharnsäure.

0,5 g dieses Rohproduktes wurden dann in wenig heißem Wasser gelöst und zu der Lösung tropfenweise verdünnte Salpetersäure gegeben. Der hiernach entstandene Niederschlag von 3-Amidoäthylharnsäurenitrat wurde abfiltriert, auf Ton gebracht und aus wenig Wasser, dem man etwas Salpetersäure zugesetzt hatte, umkristallisiert.

Das Salz löst sich leicht in heißem Wasser auf und kristallisiert beim Erkalten daraus in büschelförmig angeordneten

weißen Nadeln, die sich beim Erhitzen bis 280° dunkel färben ohne zu schmelzen. Die Verbrennungen erfolgten mit der bei 100° getrockneten Verbindung.

125,3 mg Substanz ergaben 142,0 mg CO_2 und 42,3 mg H_2O.
70,9 mg Substanz ergaben 19,35 ccm Stickstoff bei 20° und 734 mm.

$C_7H_{10}O_8N_6 = C_7H_9O_3N_5 \cdot HNO_3$ (MG = 274):

	% C	% H	% N
Ber.:	30,65	3,65	30,65
Gef.:	30,91	3,77	30,69.

Die lufttrockene Verbindung enthält zwei Molekule Kristallwasser.

0,1321 g Substanz verloren bei der Trocknung bei 100° 0,0163 g Wasser.

$C_7H_{10}O_8N_6 \cdot 2\,H_2O$ (MG = 274 + 36 = 310):

	H_2O
Ber.:	11,8
Gef.:	12,2.

16. Sulfat der 3-Aminoäthylharnsäure.

Zur Darstellung des Sulfates der Aminoäthylharnsäure wurden 0,5 g des nach den obigen Angaben erhaltenen Rohproduktes mit so viel verdünnter Schwefelsäure versetzt, bis der sich ausscheidende Niederschlag des Sulfates sich nicht mehr vermehrte. Das Salz wurde dann einmal aus heißem Wasser umkristallisiert.

Die Verbindung ist in heißem Wasser leicht, in der Kälte schwerer löslich, von Alkohol wird sie kaum aufgenommen. Die Analysen wurden mit der bei 100° getrockneten Substanz ausgeführt.

132,5 mg Substanz ergaben 158,3 mg CO_2 und 48,8 mg H_2O.
72,7 mg Substanz ergaben 16,94 ccm Stickstoff bei 19° und 744 mm.

6,719 mg Substanz ergaben 2,845 mg $BaSO_4$.

$(C_7H_9O_3N_5)_2 \cdot H_2SO_4$ (MG = (211)$_2$ + 98 = 520):

	% C	% H	% N	% S
Ber.:	32,30	3,84	26,93	6,15
Gef.:	32,58	4,12	26,66	5,81.

Die lufttrockene Verbindung enthält 4 Moleküle Kristallwasser.
5,617 mg Substanz verloren bei der Trocknung bei 100° 0,677 mg Wasser.

$(C_7H_9O_3N_5)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 4\,H_2O$ (MG = 592):

	H_2O
Ber.:	12,0
Gef.:	12,1.

17. Verbindung, entstanden unter Verlust von Ammoniak und Wasser aus dem 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-formylamidopyrimidin beim Erhitzen des letzteren auf 270°.

---

1 g 2,6-Dioxy-3-carbamidoäthyl-4-amino-5-formylamidopyrimidin werden fein pulverisiert und im Aluminium-Block langsam auf 270° erhitzt. Nach etwa einer Stunde läßt man erkalten, nimmt den Schmelzkuchen mit wenig Wasser auf, kocht unter Zusatz von Tierkohle auf und filtriert. Aus dem Filtrat kristallisiert beim Abkühlen auf 0° das Xanthin aus und wird zur Reinigung nochmals aus wenig heißem Wasser umkristallisiert.

Die Verbindung ist in heißem Wasser leicht löslich und gibt mit Silbernitrat ein amorphes, graues, beständiges Silbersalz, welches in Ammoniak unlöslich ist. Beim Erhitzen bis 270° färbt es sich dunkel ohne zu schmelzen.

Über die wahrscheinliche Konstitution der Verbindung wurde oben bereits gesprochen. Daß in der Verbindung ein Xanthinderivat vorliegt, ist dadurch bewiesen, daß es beim Eindampfen mit rauchender Salpetersäure einen farblosen Rückstand liefert zum Unterschiede von der Formylverbindung, aus der es entsteht und die ihrerseits beim Eindampfen mit Salpetersäure sich lebhaft rot färbt.

Die mit dem bei 100° getrockneten Xanthin ausgeführten Verbrennungen ergaben folgende Werte:
143,2 mg Substanz ergaben 226,8 mg CO_2 und 42,5 mg H_2O.
87,2 mg Substanz ergaben 23.6 ccm Stickstoff bei 19° u. 764 mm.

$C_8H_7O_3N_5$ (MG = 221):

	% C	% H	% N
Ber.:	43,43	3,16	31,67
Gef.:	43,21	3,32	31,81.

Der experimentelle Teil dieser Arbeit wurde im I. Chemischen Institut der Universität Berlin in der Zeit vom November 1932 bis zum April 1934 ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. W. Traube sage ich meinen aufrichtigen Dank für die wertvollen Ratschläge und das rege Interesse, das er meiner Arbeit stets entgegenbrachte.

Lebenslauf.

Am 1. Oktober 1908 wurde ich, Hanns Erneux, als Sohn des Fabrikdirektors Toussaint Erneux und seiner Ehefrau Clara, geb. Susen, zu Düsseldorf geboren. Ich besitze die belgische Staatsangehörigkeit und bin katholischer Konfession.

Ich besuchte von Ostern 1915 bis Ostern 1919 die Hindenburgschule in Düsseldorf, daran anschließend die Comeniusrealschule zu Düsseldorf-Oberkassel bis zur Obersekundareife Ostern 1924, und alsdann die Oberrealschule am Fürstenwall zu Düsseldorf, die ich Ostern 1927 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im Sommer 1927 war ich auf der Universität Bonn immatrikuliert und genügte dann meiner Militärdienstpflicht in Belgien. Im Sommersemester 1928 war ich an der Technischen Hochschule in Zürich immatrikuliert und studierte dann in Bonn weiter, wo ich am 25. 6. 1930 mein I. Verbandsexamen bestand. Vom Wintersemester 1930/31 an studierte ich an der Universität Freiburg/Brsg. und bestand dort am 12. 7. 1932 mein II. Verbandsexamen. Im November 1932 begann ich dann meine Doktor-Arbeit unter Leitung von Herrn Professor Dr. W. Traube am 1. Chemischen Institut der Universität Berlin.

Im Verlauf meines Studiums besuchte ich die Vorlesungen und Übungen der Herren Professoren und Dozenten: v. Antropoff, Brauns, Dilthey, F. G. Fischer, v. Hevesy, Kippenberger, Kohlschütter, Konen, Krause, R. Kuhn, Kummer, Maier, Mecke, Meyer, Niggli, Pfeiffer, Rheinboldt, Schlenk, Schmitz-Dumont, Schwarzer, Seith, Signer, Spiethoff, Staudinger, Steinmann, Tank, Thörner, Traube, W. D. Treadwell.